

УДК 616.126-002.002,7-0,53.2

## Синдром Бругада и соединительнотканая дисплазия

А.А. Тер-Галстян, Ар.А. Галстян

*НИЗ им. акад. С.Х. Авдалбекяна МЗ РА  
Медицинский комплекс «Арабкир»-  
Институт здоровья детей и подростков,  
Ереванский медицинский университет им.Святой Терезы  
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

**Ключевые слова:** синдром Бругада, внезапная смерть, аритмия, распространенность, электрокардиограмма, соединительнотканая дисплазия

Впервые в научной медицинской литературе появилась информация о синдроме Бругада в 1992 году, когда братья Pedro и Josef Bругада опубликовали особенности клинико-кардиографического синдрома у 8 пациентов (6 мужчин и 2 женщины), имевших в анамнезе синкопальные состояния и эпизоды клинической смерти, на фоне исключения органических изменений со стороны сердца.

Синдром Бругада стал привлекать внимание и выделяться с 80-х годов XX века, когда в США зарегистрировали достаточно высокий уровень синдрома внезапной смерти среди молодых лиц (синдром внезапной необратимой смерти – sudden unexplained death syndrome) в некоторых странах Юго-Восточной Азии (25 на 100 000 человек) [17,41]. В настоящее время существует мнение, что 50% случаев внезапной смерти среди пациентов без органических поражений сердца в этом регионе вызвано синдромом Бругада [13].

Эти же авторы считают трудным вопросом выявление реальной распространенности синдрома Бругада ввиду относительной новизны описания данного синдрома и наличия его интермиттирующих, скрытых форм, затрудняющих клинико-инструментальную диагностику данной патологии [3]. На современном этапе медицины синдром Бругада называют *клинико-электрокардиографическим синдромом*, характеризующимся обмороками и эпизодами внезапной смерти у пациентов без органических изменений в сердце, проявляющимся на электрокардиограмме блокадой правой ножки пучка Гиса, подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях ( $V_1-V_3$ ), которые могут транзиторно

исчезать с возникновением на этом фоне эпизодов полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков, обуславливающих клиническую картину.

При анализе распространенности электрокардиографических критериев синдрома Бругада в Бельгии (область Flemisch с населением 6 млн человек) установлено его наличие в 23 семьях, состоящих из более 300 членов; 13% всех членов семьи имели характерную картину ЭКГ, и частота синдрома составила 1 на 100 000 жителей этой области [7,13].

По данным японских авторов, на основании анализа 22 027 ЭКГ в их популяции распространенность типичного синдрома Бругада составила 0,05-0,6% у взрослых [40,57] и 0,0006% у детей при анализе 163 110 ЭКГ [7,27].

Смерть наступает преимущественно ночью; при этом на аутопсии не выявляется патологии миокарда или коронарных сосудов. Значительная распространенность случаев ночной внезапной смерти в молодом возрасте установлена в странах Юго-Восточной Азии (в год от 4 до 10 случаев внезапной смерти на 10 000 жителей; в Лаосе 1 на 10000 жителей, в Таиланде 26-38 на 100 000 жителей) [13,38]. Людей, умерших во сне, на Филиппинах называют Бангунгут, в Японии — Поккури, в Таиланде — Лаи Таи [7,13,54]. Установлено, что кроме выходцев из стран Восточной Азии, синдром Бругада в Европе часто выявляется у выходцев из стран Восточной Европы («кавказский» этнический тип) и крайне редко отмечается у афро-американцев [37].

При проведении анализа 12 000 ЭКГ в клинике Северной Каролины (США) у пациентов без патологии сердца были установлены изменения, характерные для синдрома Бругада, у 52 (0,43%) пациентов [36], более низкая частота выявляемости установлена в клиниках Японии у 8612 идентичных пациентов; среди них ЭКГ признаки были обнаружены у 12 (0,14%) больных.

В настоящее время некоторые авторы считают синдром Бругада «первичной» электрической болезнью сердца, развивающейся вследствие аномальной электрофизиологической активности эпикарда правого желудочка в области выносящего тракта [21,48].

Доказано, что генетической основой синдрома Бругада является мутация гена SCN5A на коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24 [59], ответственного за функционирование натриевых каналов кардиомиоцита. Этот ген кодирует структуру белка  $\alpha$ -субъединицы натриевых каналов, обеспечивающих натриевый ток потенциала действия [6,46,50]; он обуславливает около 20% случаев заболевания. Генетически детерминированное угнетение входящего натриевого тока приводит к укорочению 1-2 фазы трансмембранного потенциала действия в клетках эпикарда выводного тракта правого желудочка, что способствует асинхронной реполяризации правого желудочка, определяющей его элект-

рическую нестабильность и аритмогенную готовность [7,11,13,37,43,44].

Тип наследования у 25% семей с синдромом Бругада имеет аутосомно-доминантный характер с различной экспрессивностью проявления поражения гена [11]. До 50% потомков пациентов с синдромом Бругада заболевают данной патологией. В 25% случаев наследственность патологии неясна, а в 15% случаев больные не имеют характерного семейного анамнеза, что объясняется наличием спорадических мутаций [37]. Доказано, что мутация гена, приводящая к потере функции каналов, создает гетерогенность рефрактерных периодов – условия для развития механизма re-entry и желудочковых аритмий: возникновению угрожающих жизни желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков у этих пациентов, как правило, предшествует преждевременное сокращение желудочков с интервалом сцепления  $388 \pm 28$ мс [3,28].

При регистрации ЭКГ от эпи- и эндокарда правого желудочка у пациентов с синдромом Бругада и с coved type подъемом сегмента ST от эпикарда был выявлен потенциал действия формы spike-and-dome («шип и купол»), а потенциал действия от эндокарда не отличался от таковых в контроле, что говорило в пользу проявления трансмурального градиента напряжения. В свою очередь конфигурация «шип и купол» также удлиняет потенциал действия эпикарда и способствует быстрой реверсии трансмуральных градиентов, приводя к регистрации на ЭКГ инвертированного зубца T [3,20,39]. Однако имеется мнение, что причиной подъема сегмента ST является парадоксальное сокращение реполяризации в эпикарде, выносящего тракта правого желудочка [21]. Предполагается, что синдром Бругада может быть вызван и другими не идентифицированными мутациями. Описан бессимптомный вариант синдрома, вызванного при мутации, приводящей к нарушению связи кальмодулина с натриевым каналом – последняя вызывает нарушение модуляции ритма работы натриевого канала ионами кальция [52].

В литературе описаны семьи [24], где обнаружена мутация (1795insD), которая может вызывать одновременно синдром удлиненного интервала QT и синдром Бругада. На фоне введения больным с синдромом удлиненного интервала QT (третьего типа) флекаинида происходило укорочение интервала QT, при этом у некоторых пациентов на ЭКГ одновременно регистрировались признаки синдрома Бругада [44].

В основе диагностики синдрома Бругада лежит метод ЭКГ, при котором регистрируются признаки блокады (полной и неполной) правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST в отведениях  $V_1 - V_3$  на фоне соответствующей клинической картины (синкопальные состояния и эпизоды внезапной смерти). Установлено, что около 80% пациентов, перенесших внезапную смерть, в анамнезе имели синкопальные сос-

тояния [44], в тяжелейших случаях обмороки у части больных могут сопровождаться судорожным синдромом [42,55].

По данным авторов [55], у ряда больных приступы протекают без потери сознания и характеризуются внезапным наступлением резкой слабости, бледностью, появлением перебоев в работе сердца или только сердцебиениями. В преобладающем большинстве случаев клиника синдрома Бругада обуславливается развитием желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков [35].

Эпизоды желудочковых аритмий возникают как у взрослых пациентов, в детском возрасте, так и у лиц пожилого возраста [44,51]. Авторы отмечают два типа подъема сегмента ST при синдроме Бругада «свод» и «седло»; имеется взаимосвязь между типом подъема сегмента ST и возникновением желудочковых нарушений ритма. Подъем сегмента типа «свод» достоверно преобладает у больных с симптомами патологии, у которых в анамнезе есть указания на фибрилляцию желудочков и синкопальные приступы, более того у этих пациентов значительно чаще наблюдается внезапная смерть в сравнении с пациентами, у которых преобладает подъем сегмента ST типа «седло» и чаще отмечается бессимптомный вариант синдрома Бругада [3,14].

Желудочковая тахикардия и фибрилляция чаще возникают во время отдыха или сна, при брадикардии [14], однако они могут вызываться физической нагрузкой, после приема алкоголя, гипертермией (лихорадкой) [26]. Желудочковые аритмии в зависимости от времени суток чаще возникают ночью – 93,3% случаев, во время сна – в 13,3%, днем – в 6,7% случаев, что подтверждает гипотезу о важной роли повышения тонуса парасимпатической нервной системы в развитии фатальных аритмий и снижении тонуса симпатической иннервации в аритмогенезе при синдроме Бругада [3,7,13,31]. Считают, что в большинстве случаев фибрилляция начинается с феномена «каскада» short – long–short (SLS) – последовательного чередования внезапного укорочения ритма (short) вследствие суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолы, постэкстрасистолической паузы (long) и повторной желудочковой экстрасистолы (short), после которой запускается тахикардия типа «пируэт» [7,13].

На современном этапе медицинской науки выделяют следующие клинико-электрокардиографические формы синдрома Бругада [7,13].

I. Полная форма:

- типичная ЭКГ картина в сочетании с синкопальными, предсинкопальными состояниями, случаями клинической или внезапной смерти (особенно в ночное время) вследствие полиморфной желудочковой тахикардии.

II. Клинические варианты:

- типичная ЭКГ картина у «асимптомных» больных, без семейной истории внезапной смерти;

- типичная ЭКГ картина у «асимптомных» больных, членов семей больных с полной формой синдрома;
- типичная ЭКГ картина после проведения фармакологических тестов у «асимптомных» членов семей больных с полной формой синдрома;
- типичная ЭКГ картина после проведения фармакологических тестов у больных с повторными синкопальными состояниями или идиопатической фибрилляцией желудочков.

### III. Электрокардиографические варианты:

- типичная ЭКГ картина: блокада правой ножки пучка Гиса, элевация сегмента ST и удлинение интервала P-R;
- типичная элевация сегмента ST, но без удлинения интервала P-R и блокады правой ножки пучка Гиса;
- неполная блокада правой ножки пучка Гиса с умеренной элевацией сегмента ST;
- изолированное удлинение интервала P-R.

Таблица 1

Типы сдвигов на ЭКГ при синдроме Бругада по A. Wiede et al., 2002

Изменения ЭКГ	1-й тип	2-й тип	3-й тип
Амплитуда точки J мм	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 2$
Зубец T	отрицательный	отрицательный двуфазный	положительный
Конфигурация сегмента ST	куполообразная	седловидная	седловидная
Конечная часть сегмента ST	плавнонисходящая	подъем $\geq 1$ мм	подъем $\leq 1$ мм

Установлено, что при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой и лекарственной пробы симпатомиметиками ЭКГ проявления синдрома Бругада уменьшаются, в то время как при проведении пробы с медленным внутривенным введением антиаритмических препаратов IA и IC класса, блокирующих натриевый ток (гилуритмал (аймалин) в дозе 1 мг/кг, новокаинамид (прокаинамид)–10 мг/кг, флекаинид –2 мг/кг), они увеличиваются. Однако необходимо учесть, что при применении вышеуказанных препаратов могут развиваться опасные желудочковые тахикардии, включая и фибрилляции, и потому применение этих препаратов должно проводиться в условиях готовности оказания экстренной помощи или проведения реанимационных манипуляций [58].

Имеются рекомендации к применению высоких правых грудных отведений, зарегистрированных на один или два межреберных проме-

жутка выше стандартных. При исследовании больных, реанимированных после внезапной смерти неясной этиологии, и их родственников признаки синдрома Бругада на стандартной ЭКГ были зарегистрированы в 69,2% случаев и в 3,4% – у их родственников. С применением высоких правых грудных отведений частота выявления у них синдрома Бругада существенно возрастала (до 92,3 и 10,2% соответственно) [47]. При проведении пробы с гилуритмалом, кроме характерных ЭКГ признаков, Л.М.Макаров и соавт. (2002) отметили появление EW – умеренно выраженной в правых прекардиальных отведениях – признака, характерного для аритмогенной дисплазии правого желудочка, в основе которого лежит замедление волны деполяризации в области выводного тракта правого желудочка [32, 33].

Дифференциальную диагностику синдрома проводят с заболеваниями, которые проявляются сходными клиническими и ЭКГ проявлениями: синдромом удлинённого интервала QT, аритмогенной дисплазией правого желудочка, кардиомиопатией, миокардитом Чагаса, болезнью Steinert, опухолями средостения, ИБС, синдромом ранней реполяризации желудочков, эпилепсией и другими синкопальными состояниями [7].

В медикаментозной терапии синдрома Бругада используются классические антиаритмические препараты, обеспечивающие эффект в 60% случаев. Генетически детерминированное поражение натриевых каналов дает основание авторам предполагать меньшую эффективность препаратов I группы в лечении и возможный проаритмогенный эффект при их использовании. Имеется основание предполагать о положительном влиянии антиаритмических препаратов, не блокирующих натриевые каналы, – соталола, надолола, бретилиума, дилтиазема [7,13,56].

В литературе имеются единичные указания на эффективность предупреждения желудочковых нарушений ритма при применении пропранолола и дизопирамида, несмотря на то, что они могут приводить к еще более выраженному подъему сегмента ST [5]. Установлено, что подъем сегмента ST уменьшается под влиянием катехоламинов, β-адреномиметиков, α-адреноблокаторов, однако данных об их эффективности предотвращения аритмий авторы не приводят [34,49].

Имеются данные о предотвращении рецидивирования фибрилляций желудочков при внутривенном введении изопротеренола [43]. Предпринимались попытки назначения таким пациентам амиодорона, однако, по данным самих братьев Бругада, прием этого препарата (амиодорона) и β-адреноблокаторов не предупреждает внезапную смерть у пациентов [17].

Однако, по результатам исследований некоторых авторов [22, 29], прием амиодорона на фоне имплантированного кардиовертера-дефибриллятора может уменьшить частоту его разрядов.

Есть данные [19], что предиктором перехода бессимптомного синдрома Бругада в симптомный может служить более длинный интервал Н-V ( $59 \pm 8$  мс против  $48 \pm 11$  мс); одним из факторов риска внезапной смерти при данном синдроме считается увеличение площади поверхности тела, с которой регистрируется подъем сегмента ST при поверхностном картировании ЭКГ, в частности, у больных, у которых при программированной желудочковой стимуляции была индуцирована желудочковая тахикардия. Этот показатель был равен  $183 \pm 139$  см<sup>2</sup>, против  $52 \pm 58$  см<sup>2</sup> у больных при отсутствии индукции (для площади 50 см<sup>2</sup> и более позитивный и негативный предикторные уровни составили 92 и 60% соответственно). В этом же исследовании наличие поздних потенциалов также коррелировало с индукцией желудочковой тахикардии (позитивный и негативный предикторные уровни 100 и 75% соответственно) [3,16,20].

В настоящее время единственным достоверно эффективным методом лечения пациентов с симптомным вариантом синдрома Бругада считается имплантация кардиовертера-дефибриллятора, предотвращающего эпизоды внезапной смерти [3,7].

Имплантируемые [3,7] кардиовертеры-дефибрилляторы применяются также в лечении хронической сердечной недостаточности в сочетании с одновременным приемом большими β-адреноблокаторов (соталол с медленным титрованием дозы – с 40-80 мг/сут при использовании в дозах не более 160 мг/сут у взрослых), что позволяет снижать риск смерти у больных с ишемической болезнью сердца и сниженной фракцией выброса левого желудочка даже при отсутствии симптомных желудочковых аритмий [8,15].

В последние годы в литературе [4] сообщается об эффективности различных терапевтических подходов для профилактики внезапной смерти при синдроме Бругада (табл. 2).

Из антиаритмических препаратов класса 1А авторы предпочтение отдают хинидину, уменьшающему трансмуральный электрический градиент, влияющему на транзиторный исходящий ток ( $I_{10}$ ), для устранения же так называемого «электрического шторма» применяют изопротеренол. Излагаются также показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (у больных со спонтанными и индуцированными изменениями ЭКГ) [4,12,53].

В 2005г. опубликованы работы, посвященные изучению гистохимических изменений миокарда при внезапной смерти с целью ранжирования признаков по степени их значимости [1]. В результате исследований были выделены 3 группы признаков информативности.

Первая группа – высокоинформативные признаки – гипертрофия кардиомиоцитов, фрагментация мышечных волокон, мелкоочаговый кардиосклероз, крупноочаговый кардиосклероз.

Таблица 2

*Эффективность различных терапевтических подходов для профилактики внезапной смерти при синдроме Бругада (Э.В.Генерозов и соавт., 2006)*

Метод	Эффективность
Дефибриллятор-кардиовертер	высокая
Радиочастотная абляция	неизвестна
Кардиостимулятор	неизвестна
<b>Лекарственные препараты</b>	
Амиодарон	низкая
$\beta$ -адреноблокаторы	низкая
Изопротеренол	средняя
Ингибиторы фосфодиэстеразы	средняя
Антиаритмические препараты класса IC	противопоказаны
<b>Антиаритмические препараты класса IA</b>	
Новокаинамид	противопоказан
Дизопирамид	сомнительная
Хинидин	средняя
Тедисамил	неизвестна
Блокаторы I <sub>10</sub>	вероятно эффективны

Вторая группа – относительно информативные признаки – полнокровие капилляров и венул, атрофия мышечных волокон, очаговый миолиз, диапедезное кровоизлияние.

Третья группа – малоинформативные признаки – вакуолизация кардиомиоцитов, волнообразная деформация мышечных волокон, набухание эндотелиоцитов артериол (эндотелиоз), релаксация саркомеров мышечных волокон.

В другой работе [2] приводятся данные исследования содержания воды, электролитов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ) в различных отделах сердца у практически здоровых и у внезапно умерших при макроскопически нормальном сердце (материал миокарда взят из разных отделов сердца: правого, левого желудочков, межжелудочковой перегородки на уровне верхней, средней, нижней трети; срезы материала после специальной обработки просматривались с использованием электронного микроскопа УЕМ-100-В).

При гистологическом исследовании в миокарде автор установил резкое венозное и капиллярное полнокровие, расширение вен, перикапиллярный, интерстициальный отек, нередко фрагментация отдельных мышечных волокон.

В стенках мелких и средних артерий часто встречались плазматические пропитывания интимы, и спазм со стороны мелких интрамуральных артерий, набухшие мышечные волокна с нечеткой поперечной исчерченностью и явлениями кариопикноза, кариорексиса.

Содержание же воды, калия, натрия у внезапно умерших в миокар-

де правого желудочка при структурно нормальном сердце достоверно не отличается от данных контрольной группы; однако в миокарде левого желудочка и межжелудочковой перегородке выявлены достоверное превышение воды, натрия (гипергидратация, гипернатриемия) и уменьшение концентрации калия (гипокалиемия), что, возможно, связано с первичной ишемией кардиомиоцитов. Эти деструктивные и обменные нарушения, подавляя сократительную способность миокарда, в конечном итоге могут привести к остановке сердца (внезапной смерти) при отсутствии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и присутствии повреждения ишемизированной зоны стрессорными факторами (адренергический компонент – спазм мускулатуры анатомически не измененных коронарных артерий с вторичным ишемическим повреждением миокарда) [10].

Нами проведено клинико-инструментальное исследование методами ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и эхокардиографии у 200 детей и подростков с соединительнотканной дисплазией – гипермобильностью суставов и у 100 детей с малыми аномалиями развития сердца (пролапс митрального клапана, дополнительная хорда и трабекула в полостях желудочков, наличие уплотнения клапанов сердца и некоторых врожденных пороков сердца).

Синдром Бругада нами был выявлен у 4 (2%) больных с гипермобильностью суставов и у 2 (2%) больных с наличием малых аномалий развития сердца (пролапс митрального клапана у одного, а у другого – пролапс митрального клапана в сочетании с утолщением аортальных клапанов).

Отдельную группу исследованных составили 19 детей и подростков с марфаноподобным синдромом [46] и болезнью Марфана [17]. ЭКГ феномен синдрома Бругада I типа нами был выявлен у трех пациентов с проявлениями соединительнотканной дисплазии сердца и костной системы (деформация грудной клетки, искривления позвоночника, тугоподвижность суставов, пролапс митрального клапана, дополнительная хорда). У всех пациентов с ЭКГ феноменом синдрома Бругада одновременно регистрировались на ЭКГ частичная блокада правой ножки пучка Гиса, укорочение интервала P-Q (феномен Clege-Levy-Critesco), синдром ранней реполяризации желудочков – псевдокоронарный подъем сегмента ST [9] с сочетанием волны U в стандартных и левых грудных отведениях.

Синдром Бругада требует дальнейшего изучения кардиологами, кардиохирургами, педиатрами, генетиками и специалистами электрофизиологических методов исследования сердца.

Таким образом, электрокардиографический синдром Бругада может быть выявлен также у больных с наличием дисплазии соединительной ткани.

## Բրուգադայի համախտանիշ և շարակցական հյուսվածքի դիսպլազիա

Ա.Ա. Տեր-Գալստյան, Ար.Ա. Գալստյան

Բրուգադայի համախտանիշը կլինիկորեն բնորոշվում է ուշագնացության դրվագներով և հանկարծամահության դեպքերով: Մահացած հիվանդների մոտ ախտաբանական փոփոխություններ չեն հայտնաբերվում: Համախտանիշի էլեկտրասրտագրական նշան են հանդիսանում աջ կրծքային արտածումներում (V1-V3) ST սեգմենտի բարձրացումը, QRS համալիրի դեֆորմացիան, որը մնան է Հիսի խրճիկի աջ ոտիկի մասնակի կամ ամբողջական պաշարմանը, P-Q ինտերվալի երկարացումը:

Հետազոտվել է 200 հիվանդ հոդերի գերշարժունության ախտանիշով, 100 հիվանդ՝ սրտի զարգացման փոքր անոմալիաներով և 19 հիվանդ՝ Մարֆանի հիվանդությամբ և մարֆանատիպ համախտանիշով: Հոդերի գերշարժունության և սրտի զարգացման փոքր անոմալիաներով հիվանդների մոտ Բրուգադայի համախտանիշը հայտնաբերվել է դեպքերի 2%-ում, իսկ Մարֆանի հիվանդությամբ և մարֆանատիպ համախտանիշով հիվանդների մոտ՝ դեպքերի 15 %-ում:

Ներկայումս Բրուգադայի համախտանիշով հիվանդների բուժման արդյունավետ միջոց է հանդիսանում կարդիոլերտերի իմպլանտացիան, որը կանխում է հանկարծամահության դեպքերը:

### Brugada syndrome and conjunctive dysplasia

A.A. Ter-Galstyan, Ar.A. Galstyan

Clinically and electrocardiographically Brugada syndrome is characterized by syncope episodes and sudden death cases and there were not found any pathological changes in deceased patients. The electrocardiographic indications of the syndrome are ST segment elevation in right precordial leads (V1-V3), QRS complex deformation similar to partial or total bundle branch block, and P-Q interval acceleration.

200 patients with joints' hypermobility, 100 with small anomalies of heart development and 19 with Marphan disease and Marphan-like syndrome were investigated. ECG phenomenon of Brugada was revealed in 2% of patients with joints' hypermobility and small anomalies of heart development and in 15% of patients with Marphan disease and Marphan-like syndrome.

At present the effective method of the treatment of patients with Brugada syndrome is implantation of cardioverter defibrillator, which prevents the episodes of sudden death.

## Литература

1. *Балаян Б.Г.* Некоторые гистологические признаки поражения миокарда при внезапной сердечной смерти. Вестник МАНЭБ, СПб., 2005, 10,5, с.162-165.
2. *Балаян Б.Г.* Морфологическая оценка миокарда у лиц, внезапно умерших при макроскопически не измененном сердце. Вестник МАНЭБ, СПб., 2005, 10, 5, с. 166-168.
3. *Ватутин Н.Т., Склянная Е.В.* Синдром Бругада. Кардиология, 2003, 11, с. 80-85.
4. *Генерозов Э.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А. и соавт.* Синдром Бругада: обзор литературы и клиническое наблюдение необычного течения заболевания. Кардиология, 2006, 9, с.77-87.
5. *Дупляков Д.В.* Блокада правой ножки пучка Гиса, подъем сегмента ST в отведениях V1 –V2 (V3) и опасные для жизни нарушения сердечного ритма. Кардиология, 2001, 8, с.43-51.
6. *Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.Л. и соавт.* Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти. Кардиология, 1998, 12, с. 64-73.
7. *Макаров Л.М., Бругада П., Чупрова Р.Ш. и соавт.* Клинико-электрокардиографические особенности синдрома Бругада (клиническое наблюдение семейного случая и обзор литературы). Кардиология, 2002, 11, с. 94-100.
8. *Мареев В.Ю.* Возможно ли успешное предотвращение внезапной смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка. Препараты или аппараты. Кардиология, 2004, 12, с.4-14.
9. *Мравян С.Р., Федорова С.И.* ЭКГ – феномен подъема сегмента ST, его причины и клиническое значение. Клиническая медицина, 2006, 5, с. 12-18.
10. *Цвасман А.Э.* Внезапная сердечная смерть. М., 2002.
11. *Aligs M. Wilde A.* "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. Circulation, 1999, 99, p.666-673.
12. *Antzelevitch C., Brugada P., Barggreffe M. et al.* Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. Circulation, 2005, 111, p. 659-670.
13. *Antzelevitch Ch, Brugada P., Brugada J. et al.* The Brugada syndrome. New York: Futura Pbl. Co Inc., 1999:99.
14. *Atarashi H., Ogawa S., Harumi K.* Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. Am. J. Cardiol., 1996; 78; 581-584.
15. *Bardy G.* The Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT), presented at the American College of Cardiology Annual Scientific Session. New Orleans, 2004.
16. *Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C. et al.* Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. Circulation, 2002, 105, p. 73-78.
17. *Brugada J., Brugada R., Brugada P.* Brugada syndrome. Arch.Mal. Coeur. Vaiss, 1999, 92, p. 847-850.
18. *Brugada P., Brugada J.* Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. J.Am.Coll. Cardiol., 1992, 20, p.1391-1396.
19. *Brugada P., Geelen P., Brugada R. et al.* Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. J.Cardiovasc. Electrophysiol., 2001; 12; 1004-1007.
20. *Brugada R.* Use of intravenous antiarrhythmics to identify concealed Brugada syndrome. Curr.Control.Trials Cardiovasc. Med., 2000, 11, p.45-47.
21. *Cau C.* The Brugada syndrome. A predicted sudden juvenile death. Minerva Med., 1999, 90, p. 359-364.
22. *Chalvidan T., Deharo J., Dieuzaide P. et al.* Near fatal electrical storm in a patient equipped with an implantable cardioverter defibrillator for Brugada syndrome. Pacing Clin. Electrophysiol., 2000; 23; p.410-412.

23. *Chen S., Kuo C., Lin K., Chiang F.* Brugada syndrome without mutation of the cardiac sodium channel gene in a Taiwanese patient. *J.Formos.Med.Assoc.*, 2001; 99; 860-862.
24. *Clancy C., Rudy Y.* Na(+) channel mutation that causes both Brugada and Long-QT syndrome phenotypes: a simulation study of mechanism. *Circulation*, 2002; 105; 1208-1213.
25. *Eckardi L., Bruns H., Paul M. et al.* Body surface area of ST elevation and the presence of late potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2002; 13; p.742-749.
26. *Gonzalez Rebollo J., Hernandez Madrid A., Garsia A. et al.* Recurrent ventricular fibrillation during febrile illness in a patient with Brugada syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2000; 53; p.755-757.
27. *Hata Y., Chiba N., Hotta K. et al.* Incidence and clinical significance of right bundle branch block and ST segment elevation in V1-V3 in 6 to 18 year-old school children in Japan. *Circulation*, 1997, 97, p. 2310.
28. *Kakishita M., Kurita T., Matsuo K. et al.* Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2000, 36, 1646-1653.
29. *Kalla H., Yan G., Marinchak R.* Ventricular fibrillation in a patient with prominent (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? *J.Cardiovasc Electrophysiol.*, 2000; 11; p.95-98.
30. *Kurita T., Shimizu W., Inagaki M. et al.* The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J.Am. Coll.Cardiol.*, 2002, 40, p.330-334.
31. *Matsuo K., Kurita T., Inagaki M. et al.* The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur.Heart J.*, 1999, 20, p.465-470.
32. *Mc Kenna W., Thiene G., Nava A. et al.* On behalf of the Working group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology supported by the Schoepfer Association. *Diagnosis of Arrhythmogenic Right ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy.* *Br.Heart.J.*, 1994; 71; p. 215-218.
33. *Metzgem J., De Chillou C., Cheriet E. et al.* Value of the 12-lead electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular dysplasia and absence of correlation with echocardiographic findings. *Am. J.Cardiol.*, 1993; 15; p. 964-967.
34. *Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S. et al.* Autonomic and antiarrhythmic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation*, 2002; 105; p. 702-706.
35. *Mokaddem A., Chattaoui R., Sdiri W. et al.* Brugada syndrome. *Tunis Med.*, 2001, 79, p. 563-573.
36. *Monroc M., Littmann L.* Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern at a large teaching hospital. *Clin. Cardiol.*, 2000; 23; p.849-851.
37. *Naccarelli G., Antzelevitch Ch.* The Brugada syndrome; Clinical, genetic, cellular and molecular abnormalities. *Am.J.Med.*, 2001, 110, p. 574-581.
38. *Nadamancy K.* Sudden Unexplained Death Syndrome in Southeast Asia. *Am.J.Cardiol.*, 1997; 79; 10-11.
39. *Nagase S., Kusano K., Morita H. et al.* Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2002, 39, p. 1992-1995.
40. *Namiki T., Ogura T., Kuwabara Y. et al.* Five-year mortality and clinical characteristics of adult subjects with right bundle branch block and ST segment elevation. *Circulation*, 1995; 93; 334-336.
41. *Parish R., Tucker M., Ing R et al.* Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asian refugees: a review of CDC surveillance. In: *CDC surveillance summaries. MMWR*, 1987; 36; 43SS-53SS.
42. *Paydak H., Telfer E., Kehoe R.* Brugada syndrome: an unusual cause of convulsive syncope. *Arch.Intern. Med.*, 2002, 162, p. 1416-1419.
43. *Priori S.* Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet*, 2000, 355, p. 808-809.
44. *Priori S., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al.* Task Force on Sudden Cardiac Death of the

- European Society of Cardiology. *Eur. Heart. J.*, 2001; 22; 1374-1450.
45. *Priori S., Napolitano C., Schwartz P. et al.* The elusive link between LAT3 and Brugada syndrome. *Circulation*, 2000, 102, p. 945-947.
  46. *Rook M., Bezzina-Alshinawi C., Groenewegen W. et al.* Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovasc. Res.*, 1999, 44, p.507-517.
  47. *Sangwatanaroj S., Prechawat S., Sunsaheewitayakul B. et al.* New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur. Heart. J.*, 2001; 22; 2290-2296.
  48. *Shimizu W., Aiba T., Kurita T., Kamakura S.* Paradoxical abbreviation of repolarization in epicardium of the right ventricular outflow tract during augmentation of Brugada-type ST segment elevation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*, 2001; 12; 1418-1421.
  49. *Shimizu W., Kamakura S.* Catecholamines in children with congenital long QT syndrome and Brugada syndrome. *J.Electrocardiol.*, 2001; 34; 173-175.
  50. *Smits J., Ekardi L., Probst V. et al.* Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome; electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2002, 40, p.350-356.
  51. *Suzuki H., Torigoe K., Numata O., Yazaki S.* Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000; 11; 1277-1280.
  52. *Tan H., Kupersmidt S., Zhang R. et al.* A calcium sensor in the sodium channel modulates cardiac excitability. *Nature*, 2002, 415, p. 442-447.
  53. *Tanaka H., Kimoshita O., Uchikawa S. et al.* Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. *Pacing. Clin. Electrophysiol.*, 2001, 24, p. 1293-1294.
  54. *Tatsanavivat P., Chiravatkul A., Klungboomkrong V. et al.* Sudden unexplained death in sleep (Laitai) of young men in rural Northeastern Thailand. *Int.J. Epidemiol.*, 1992, 21, 904-910.
  55. *Teo W., Kam R., Tan R. et al.* The Brugada syndrome in a Chinese population. *Int.J.Cardiol.*, 1998; 65; p. 281-286.
  56. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their action on arrhythmogenic mechanisms. Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart.J.*, 1991; 12; 1112-1131.
  57. *Tohyou J., Makazawa K., Ozawa A. et al.* A survey in the incidence of right bundle branch block with ST segment elevation among normal population. *Jpn.J.Electrocardiol.*, 1995; 15; 223-226.
  58. *Wan X., Chen S., Sadeghpour A. et al.* Accelerated inactivation in a mutant Na<sup>+</sup> idiopathic ventricular fibrillation. *Am.J. Physiol.*, 2001; 208; H354-H360.
  59. *Wang D., Makita N., Kitabatake A. et al.* Enhanced Na<sup>+</sup> channel intermediate inactivation in Brugada syndrome. *Circ.Res.*, 2000; 87; 37-40.
  60. *Wichter T., Mathea P., Eckardi L. et al.* Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation*, 2002; 105; 702-706.